ITEM 186 : FIEVRE PROLONGEE

Fièvre prolongée = élévation de la température corporelle centrale **≥ 38,3°**, constatée à plusieurs reprises sur **> 3 semaines**
- Chez l'enfant : délai plus court **> 5 jours**
- **Inexpliquée** : sans cause retrouvée après **3 consultations** ou **3 jours d'hospitalisation**
- **Récurrente** ou **récidivante** : **≥ 3 épisodes fébriles** espacés par des intervalles libres de **> 2 semaines**

Physio

Température de l'organisme étroitement régulée : de **36°** le matin à **37,5°** le soir en conditions physiologiques
- **Fièvre** : libération de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNFα, PGE2…) agissant sur l'hypothalamus
- **Dysfonctionnement hypothalamique** : anomalie de la thermorégulation (hypo- ou hyperthermie)
- **Thermogenèse excessive périphérique**

Etiologie

- Cause de fièvre prolongée : - **Maladie inflammatoire** dans **60%** des cas
  - **Maladies infectieuses** dans **25%** des cas
  - **Maladie tumorale** dans **5%** des cas
  - Autres : Fièvre factice, médicamenteuses, dysrégulation autonome dans 10% des cas

Réaction inflammatoire systémique

Infection	- **Infection bactérienne** (le plus fréquemment) : endocardite, abcès dentaire ou ORL, abcès profond, thrombophlébite septique, infection des voies biliaires ou intestinales, tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire, maladie de Whipple, rickettsiose, fièvre Q, bartonellose, brucellose, syphilis, *Mycoplasma, Legionella, Salmonella, Yersinia* - **Infection virale** : EBV, CMV, parvovirus B19, primo-infection VIH (rarement > 3 semaines) - **Infection parasitaire cosmopolite** : toxoplasmose, distomatose hépatique - **Infection parasitaire après séjour en zone d'endémie** : paludisme, amibiase hépatique, autres distomatoses - **Infection fongique invasive** (chez l'immunodéprimé surtout) : candidose systémique, pneumocystose, histoplasmose, cryptococcose, aspergillose
Néoplasie maligne	➝ Toutes les néoplasies peuvent entraîner une fièvre prolongée - Principalement : **hémopathie**, **rénale**, **hépatique**, **pancréas**, **ovaire**, **thyroïde**, **tube digestif**
Maladie inflammatoire systémique	- Vascularite : **artérite à cellules géantes** (> 55 ans), **PAN, vascularite à ANCA, Behçet**… - Connectivite : **lupus érythémateux disséminé**, **polymyosite, Gougerot-Sjögren**… - Granulomatose **: sarcoïdose** - **Maladie de Still de l'adulte** - **Arthrite juvénile idiopathique** < 16 ans - **Syndrome d'activation macrophagique**
Autres	- **MICI** : **maladie de Crohn, rectocolite hémorragique** - **Hépatite chronique** - **Thrombose veineuse profonde** - **Arthrite microcristalline**
Maladie auto-inflammatoire monogénique	= Mutation génique impliquant une voie de régulation de l'inflammation : généralement par activation excessive de l'IL1β ou NF-κB - **Fièvre méditerranéenne familiale** = maladie périodique - **Syndrome périodique associé à la cryopyrine** - **Syndrome périodique associé au récepteur TNF** (**TRAPS**) - **Déficit en mévalonate kinase** ➝ Révélation généralement dans l'enfance ou chez l'adulte jeune par des épisodes fébriles récurrents ± associées à d'autres symptômes

Thermorégulation anormale non inflammatoire	- **Dérégulation thermique autonome** : décalage thermique modéré à l'effort (rarement > 38°), surtout chez la femme jeune, sans syndrome inflammatoire biologique, bénigne - Endocrinopathie : **hyperthyroïdie, phéochromocytome** - **Atteinte hypothalamique : traumatique, vasculaire, tumorale** - Maladie métabolique liée à un déficit enzymatique : **maladie de Fabry**…
Médicamenteuse	= **Antibiotique** ++, **AINS, antiépileptique, neuroleptique, β-bloquant, inhibiteur calcique, fibrate, diurétique, quinine, warfarine, amiodarone, interféron, bléomycine, anti-métabolite, hydroxyurée**… - Fièvre généralement bien tolérée, pouvant s'accompagner de signes généraux ou biologiques - Orientation : chronologie d'instauration, éosinophilie, cytolyse hépatique, ↗ CRP peu élevée ➝ **Tout médicament peut être incriminé** : arrêt selon la balance bénéfice/risque ➝ A différencier du syndrome malin des neuroleptiques (mécanisme différent)
Pathomimie	- **Fièvre factice** par manipulation du thermomètre ou injection de substance pyrogène

Bilan étiologique

C

- Antécédents personnels, pose de matériel étranger (prothèse valvulaire, articulaire, chambre implantable…), facteur d'immunodépression (VIH, chimiothérapie…)
- Antécédents familiaux : notamment de maladie inflammatoire, de néoplasie ou de maladie périodique
- Notion de voyage en zone tropicale, notion de contage, contact avec des animaux
- Prise médicamenteuse
- Examen clinique complet et rigoureux, répété lors des pics fébriles et en dehors

COURBE THERMIQUE

Récurrente	Accès répétés réguliers, de début et fin brutal, avec apyrexie entre les accès	- **Paludisme**, leptospirose - **Lymphome** - **Fièvre auto-inflammatoire** - **Fièvre d'origine centrale**
Rémittente	Fièvre irrégulière, oscillante, avec température subnormale le matin et élevée le soir	- **Abcès profond** - **Tuberculose** - **Endocardite** - **Néoplasie** - **Maladie auto-immune**
Intermittente	Fièvre avec pics et retour à la normale entre 2 pics	- **Paludisme** - **Infection canalaire**
Hectique	Fièvre désarticulée, grandes oscillations, retour quotidien à la normale, avec AEG	- **Sepsis** - **Néoplasie** - **Maladie de Still**
En plateau	Fièvre élevée stable	- **Salmonelle** - **Tuberculose** - **Virose**
Ondulante	Accès fébrile à début et fin progressifs alternant avec des phases d'apyrexie	- **Brucellose** - **Endocardite** - **Lymphome**

PC

= Selon l'orientation et la sévérité du tableau clinique. 2 approches :
- Approche étape par étape (plus longue): hiérarchisation des examens complémentaires en fonction de l'orientation clinico-anamnestique, étape par étape, selon une stratégie diagnostique réfléchie *(du plus fréquent, moins invasif, au plus rare et invasif)*
- Approche globale (rapide, rentable) : réalisation précoce d'un TEP-TDM pour orientation rapide en l'absence de point d'appel
Objectif : rechercher un site inflammatoire à biopsier pour faire le diagnostic positif

En l'absence d'orientation (pour info)

1ère intention

- Bilan standard : **NFS** avec **frottis sanguin, CRP, fibrinogène, ionogramme, créatininémie, bilan hépatique, EPP, calcémie, albuminémie, LDH**, **CPK, TSH, ferritinémie**
- **3 hémocultures aérobies et anaérobies avec culture prolongée**
- Bilan immun : **FR, AAN, ANCA, cryoglobulinémie, complément, ECA**
- **Sérologies** : **EBV**, **CMV**, **VIH** + orientées
- **BU + ECBU**
- **RP** + **échographie abdominale,** ou **scanner thoraco-abdomino-pelvien** d'emblée
- **Rx des sinus + panoramique dentaire**
- **Echographie cardiaque** si terrain à risque d'endocardite

2nd intention

- **Sérologie virale** : **VIH**, **antigénémie p24**, **EBV**, **CMV**, **parvovirus B19**
- **Sérologie bactérienne** : **rickettsiose**, ***Coxiella burnetii, Bartonella***, **THPA-VDRL**, ***Mycoplasma pneumoniae***, **brucellose**
- **TDM thoraco-abdomino-pelvienne**
- **TEP-scan** si syndrome inflammatoire avec tableau clinique grave sans orientation
- **Echo-Doppler veineux des membres inférieurs**
- **Echographie cardiaque** : ETT, puis ETO si valves mal vues ou prothèse valvulaire
- Recherche de **mycobactérie** : **prélèvement de crachat/tubage gastrique** x 3 jours d'affilé si suspicion de tuberculose pulmonaire, **culture sur sang et urine** ou autre tissu prélevé, **Quantiféron** si suspicion de tuberculose extrapulmonaire
- **Fond d'œil** à la recherche de signes de vascularites, nodules, emboles
- **Biopsie de l'artère temporale** chez le sujet > 55 ans (même asymptomatique)
- **Biopsie ostéomédullaire** avec examen histologique ± **myéloculture** si suspicion d'infection
- **Fibroscope gastro-duodénale** + **coloscopie totale**, surtout si symptômes digestifs récents, fièvre récurrente, antécédents néoplasiques familiaux ou carence martiale
- **Analyse génétique** si suspicion de maladie inflammatoire monogénique
- Recherche d'agent infectieux par biologie moléculaire dans certains contextes particuliers
- **Biopsie d'organe** (peau, ganglion, muscle, nerf périphérique, foie, rein…) selon orientation

		Fièvre d'origine indéterminée : 10 à 50% des cas, généralement de **bon pronostic** - **Réévaluation à distance** selon la persistance de la fièvre ou l'apparition de nouveaux symptômes **- Traitement d'épreuve** (corticothérapie, antibiothérapie, antituberculeux d'épreuve, agents ciblant les germes intracellulaires et ceux des endocardites à hémocultures négatives) : **rarement justifié**, à discuter collégialement, en fonction de l'hypothèse diagnostique privilégiée, surtout en cas de pronostic vital engagé		
	Fièvre à CRP normale	- Virus et bactérie intracellulaire - Lupus - Médicaments	- Endocrinopathie - Hépatopathie (↘ CRP) - Cause centrale	- Prise de corticoïdes - Fièvre simulée - Dysrégulation thermique autonome

CAUSES RARES DE FIEVRE PROLONGEE

Infectieuse	**Maladie de Whipple**	C	= Infection multiviscérale à ***Tropheryma whipplei*** : - **Fièvre prolongée** (30 à 50% des cas) : souvent intermittente - **Arthralgies** (75%) : intermittentes, bilatérales, symétriques, parfois inflammatoires, non destructrices, pouvant précéder le diagnostic de plusieurs mois/années - **Troubles digestifs** (80%) : **douleurs abdominales, diarrhée chronique, amaigrissement**
		Autres manifestations (rares)	- **ADP périphériques** et **profondes** (40-60%) - Neurologiques (20-40%) : **troubles cognitifs, troubles neuromusculaires** - **Endocardite** - **Uvéite**
		PC	- **Biopsie digestive** : infiltration macrophagique de la muqueuse prenant le PAS - Mise en évidence de ***Tropheryma whipplei*** par **PCR** : sang, LCR, liquide articulaire, selles, salive → conforte le diagnostic
		TTT	- **Traitement d'attaque IV** pendant 2 semaines : **cotrimoxazole,** ou **streptomycine + benzylpénicilline** ou **ceftriaxone** - **Cotrimoxazole** oral poursuivi pendant **1 à 2 ans**
Hémopathie	**Syndrome de Schnitzler**	= Dysfonction de l'inflammasome : apparenté aux maladies inflammatoires - **Fièvre intermittente** - **Urticaire chronique**, souvent résistant au traitement - **Organomégalie** - **Arthralgie** avec **ostéosclérose des os longs** - **Gammapathie monoclonale**, généralement de type IgM kappa (90%)	
		TTT	**- Inhibiteur de l'IL1** : anakinra, canakinumab
	Maladie de Castleman	= **Lymphoprolifération bénigne**, généralement liée à **HHV8**, principalement chez les patients VIH+ - Localisée : **ADP unique**, généralement médiastinale → diagnostic histologique - Multicentrique : **AEG, fièvre, polyadénopathie**	
Maladie inflammatoire	**Maladie de Still de l'adulte**	= Touche préférentiellement le sujet jeune < 40 ans, souvent diagnostic d'exclusion	
		C	- **AEG** - **Fièvre hectique**, parfois intermittente, souvent très élevée (40-41°C), plutôt vespérale - **Arthralgie/arthrite** - **Pharyngite** - **Eruption cutanée maculopapuleuse** : **saumonée**, pseudo-urticarienne, non prurigineuse
		PC	- **Syndrome inflammatoire** important avec **hyperleucocytose à PNN** - **Cytolyse hépatique** - **Hyperferritinémie** avec **baisse de la fraction glycosylée de la ferritine** (< 20%)
		TTT	- Traitement initial : **AINS** + **corticothérapie systémique** - Forme réfractaire : **biothérapie anti-IL6**, **anti-IL6-récepteur** ou **anti-TNFα**
	Fièvre méditerranéenne familiale	= **Maladie périodique** : fièvre auto-inflammatoire monogénique la plus fréquente - **Autosomique récessive** - Répartition géographique sur le pourtour méditerranéen (Juif, arménien ou arabes ++, non caucasien) - Début **< 20 ans** dans 85% des cas - Risque **d'amylose AA** à long terme	
		C	- **Fièvre intermittente** (36h en moyenne), de début et fin brutale - **Arthralgie** - **Sérite aseptique** : **péritonite, péricardite, pleurésie**… - Signes cutanés (1/3) : **pseudo-érysipèle**, **purpura** → Absence de signes clinicobiologiques entre les poussées
		PC	- Analyse génétique : **mutation du gène MEFV (Meditteranean Fever)**
		TTT	- Traitement initial (prévention des crises et de l'amylose) : **colchicine (référence)** - Forme réfractaire : **anti-IL1**